

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/080395 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 475/04**,
A61K 31/522, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2005/000092

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Februar 2005 (18.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
285/04 20. Februar 2004 (20.02.2004) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): CERBIOS-PHARMA S.A. [CH/CH]; Via Pian
Scairolo 6, CH-6917 Barbengo (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GIANCARLO,
Francesco [IT/CH]; Via Bagenà 8, CH-6926 Montagnola
(CH). MOROSOLI, Moreno [CH/CH]; Via Battaglini,
CH-6950 Tesserete (CH).

(74) Anwalt: ZINK, Markus, Peter; Patentanwaltsbüro Zink,
Hochfelderstrasse 17 b, CH-8173 Neerach (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF CRYSTALLINE (6RS)-N(5)-FORMYL-5,6,7,8-TETRAHYDROFOLIC
ACID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KRISTALLINER (6RS)-N(5)-FORMYL-5,6,7,8-TETRAHY-
DROFOLSÄURE

(57) Abstract: The inventive method for the production of crystalline (6RS)-N(5)-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid or amorphous
(6S)-N(5)-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid is characterized in that an aqueous solution of (6RS)- or (6S)-calcium folinate, which
has a temperature of 40 °C to 50 °C, and an aqueous solution of hydrochloric acid or acetic acid are added to stirred water having a
temperature of 2 °C to 12 °C, such that the temperature is kept at 2 °C to 12 °C in the mixture thus obtained when the two above-
mentioned solutions are added and the pH value is kept at 2,5 to 3,5, the solid thus arising is isolated by means of filtration or
centrifugation, the solid is initially washed with cold water and then with an aqueous organic solvent, and the washed solid, i.e.
crystalline (6RS)-N(5)-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid or amorphous (6S)-N(5)-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid is dried at
reduced pressure and obtained.

(57) Zusammenfassung: Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von kristalliner (6RS)-N(5)-Formyl-5,6,7,8-tetrahydro-
folsäure oder amorpher (6S)-N(5)-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure, ist dadurch gekennzeichnet, dass man zu gerührtem Wasser,
welches eine Temperatur von 2 °C bis 12 °C hat, gleichzeitig eine wässrige Lösung, welche eine Temperatur von 40 °C bis 50 °C
hat, von (6RS)- oder (6S)-Calcium-Folinat, und eine wässrige Lösung von Salzsäure oder Essigsäure derart hinzugibt, dass im
erhaltenen Gemisch während der Hinzugabe der beiden genannten Lösungen einerseits die Temperatur auf einem Wert von 2 °C
bis 12 °C gehalten wird, und andererseits der pH-Wert auf einem Wert von 2,5 bis 3,5 gehalten wird, den entstandenen Festkörper
mittels Filtration oder Zentrifugation isoliert, diesen Festkörper zuerst mit kaltem Wasser und dann mit einem wässrigen organi-
schen Lösungsmittel wäscht, und den gewaschenen Festkörper, nämlich kristalline (6RS)-N(5)-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure
oder amorphe (6S)-N(5)-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure, unter reduzierten Druck trocknet und gewinnt.

WO 2005/080395 A2